

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Данилов Н.В., Кузнецова О.С., 2013
УДК 616.71-007.234-02:616.441-089

**НАРУШЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ
МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО
ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Н.В. ДАНИЛОВ, О.С. КУЗНЕЦОВА

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
г. Рязань

**VIOLATION HORMONAL REGULATION OF BONE MINERAL DENSITY
AFTER SURGICAL TREATMENT OF THYROID DISEASES**

N.V. DANILOV, O.S. KUZNETSOVA

Ryazan State I.P. Pavlov University, Ryazan

В статье исследуется роль дефицита кальцитонина, возникающего после хирургических операций на щитовидной железе, в прогрессировании остеопороза. Оценивается вклад таких факторов как: возраст, уровень паратгормона, объём оперативного вмешательства, в развитие остеопороза.

Ключевые слова: кальцитонин, остеопороз, тиреоидэктомия, пожилые пациенты.

In the article describes the role of deficiency of calcitonin, which originate after surgical operations on the thyroid gland, in headway of osteoporosis. Regarded significance such factors as age, level of parathyroid hormone, volume of the operational intervention in the development of osteoporosis.

Keywords: calcitonin, osteoporosis, thyroidectomy, elderly patients.

Введение

Остеопороз – заболевание скелета, для которого характерны снижение прочности кости и повышение риска переломов. Прочность кости отражает интеграцию двух главных характеристик: минеральной плотности кости и качество кости (архитектоника, обмен, накопление повреждений, минерализация) [1]. Частота остеопоротических переломов значительно повышается с возрастом, а частота переломов проксимального отдела бедренной кости растёт экспоненциально.

Принято выделять в качестве предикторов остеопороза (ОП) следующие факторы: возраст, предшествующие переломы при минимальной травме, низкая минеральная плотность костей (МПК), наследственность, гипогонадизм, дефицит витамина D и другие.

Возраст относится к одному из основных факторов предвестников остеопороза. Наиболее значительный риск развития ОП наблюдается в возрасте 65 лет и старше [2]. Гипогонадизм является значимым фактором развития ОП, не зависимо от этиологии и не имеет гендорных различий. Такие состояния как ранняя менопауза, хирургическая овариэктомия и другие, характеризуются низким содержанием в плазме половых гормонов. Большинство исследователей отдают предпочтение эстрадиолу, в главенствующей роли по влиянию на МПК. Полагают, что низкая концен-

трация эстрадиола вызывает десенситизацию механосенсора кости, что ведет к снижению восприятию механической нагрузки костью, и как следствие потери МПК. Роль тестостерона у мужчин сводится к ароматизации под действием ароматаз, и образованию эстрадиола как основного регулятора МПК[3]. Дефицит витамина D, а особенно его активной формы 1,25(ОН)-дигидроксиолекальциферола, приводит к значительному снижению абсорбции кальция в кишечнике, увеличению почечных потерь кальция, развивается вторичный гиперпаратиреоз. Надо отметить, что в пожилом возрасте, в силу ряда причин, наблюдается снижение образования витамина D из предшественников в коже под действием ультрафиолетовых лучей. Так же физиологическая особенность пожилых – нарушенная абсорбцией кальция в кишечника. Эти и некоторые другие причины, приводят в пожилом организме к компенсаторному гиперпаратиреозу [3].

Любое нарушение гомеостаза кальция в организме, приводит к потере МПК и развитию остеопороза. Поскольку в зубах и костях содержится 99% всего кальция. Кость является динамической тканью, у взрослых, в ней постоянно протекают процессы ремоделирования. Процесс ремоделирования носит сбалансированный характер. За сутки в кость входит около 500 мг кальция для образования и такое же количество вы-

ходит в результате резорбции. При нарушении этого баланса в сторону резорбции кости развивается ОП. Механизмы поддержания баланса на гуморальном уровне сводится к 3-м основным гормонам: паратиреоидный гормон и активная форма витамина D повышают резорбцию, кальцитонин является их антагонистом [3, 4]. Роль кальцитонина в этом противодействии минорная, по выражению некоторых исследователей. Хотя одним из эффективных средств лечения ОП, являются препараты кальцитонина [5]. Кальцитонин – полипептидный гормон, синтезируется в парафолликулярных клетках щитовидной железы [4, 5, 6]. В тиреоидной хирургии одной из распространённых операций во всём мире является тиреоидэктомия – полное удаление щитовидной железы. После тотальной тиреоидэктомии, кальцитонина, для поддержания равновесия в ремоделировании, не будет. При анализе мирового опыта, проводились исследования по оценке вклада кальцитонина в развитие ОП. Однако большинство исследований проводились на группах женщин в пременопаузальном возрасте, получающих супрессивную терапию тироксином (значительный фактор развития ОП). В результате большинству авторов не удалось оценить вклад низкого уровня кальцитонина в развитие ОП [10, 11]. Есть исследователи, которые всё же доказали роль дефицита кальцитонина в повышении риска ОП [12]. В нашей клинике, при-

держиваемся точки зрения, что роль кальцитонина человека в физиологических условиях минорная. Но в случае, пациентов пожилого возраста с нарушенными процессами абсорбции кальция в кишечнике, образования витамина D в коже, возрастным гипогонадизмом и многими другими предикторами ОП – роль кальцитонина недооценена и даже преуменьшена.

В качестве диагностики ОП, в настоящее время используются как биохимические маркеры: остеокальцин (ОК), β -cross сшивки, уровень оксипролина, щелочную фосфатазу и др. В качестве инструментальной диагностики «золотым стандартом» является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия осевого скелета, наибольшее распространение получили ультразвуковые методы костной денситометрии, так же используется рентгенологический метод. Рентгеновская и ультразвуковая денситометрия оценивают плотность костной ткани в относительных величинах T- и Z-индекс. Индексы показывают количество отклонений (стандартных) от нормальной плотности здоровых людей среднего возраста – T-индекс, и того же возраста, что у испытуемого – Z-индекс.

Цель исследования

- установить взаимосвязь между операцией на щитовидной железе и развитием остеопороза у пожилых пациентов;

- выявить зависимость уровня кальцитонина от объёма оперативного вмешательства;
- подтвердить роль недостаточности кальцитонина как предиктора ОП;
- оценить минеральную плотность костей у пациентов подвергшихся хирургическому лечению различного объёма;
- сравнить полученные результаты с результатами группы контроля.

Материалы и методы

Обследовано 40 человек – основная группа n1. Пациентам произведено хирургическое лечение различной патологии щитовидной железы (ЩЖ) 5 лет назад, в ГКБ № 11 г. Рязани. Кальцитонин исследовался после стимуляции глюконатом кальция в/в из расчета 20 мг/кг веса. Забор крови производился спустя 15 минут. Кальцитонин исследовался методом иммуноферментного анализа (ИФА) (Immulite 2000), на оборудовании автоанализаторе «Иммулайт 2000», Siemens (США). Норма 0-11,5 пг/мл. При исследовании кальцитонина соблюдались температурные условия, измерения проводились в течение 30 минут после забора крови у пациента. Определялся уровень паратгормона методом ИФА (Immulite 2000). Норма 8-74 пг/мл. Группе из 20 пациентов определялся маркер остеокальцин, методом ИФА (Immulite 2000) Выполнялась ультразвуковая денситометрия на аппарате Sunlight Mini Omni

S, после предварительной калибровки датчика СМ, оценивался Т-индекс, рассчитанный аппаратом и Z-индекс, так же рассчитанный аппаратно. Денситометрия с двумя зонами контроля, выполнялась на лучевой кости недоминантной руки пациента, и на границе верхней и средней трети большеберцовой кости. Градации Т-индекса [3,0; -1,0] – норма, [-1,0; -2,5] – остеопения, [-2,5; -5,0] – остеопороз. После серии измерений, в двух зонах контроля, брались два средних показателя средний Т-индекс (для предплечья и голени) и средний Z-критерий (для предплечья и голени. Так же всем пациентам выполнялось УЗИ ЩЖ, с расчётом объёма тиреоидной ткани, определялся уровень ТТГ методом ИФА (Immulite 2000), собирался анамнез.

Критерием включения в исследование были: возраст на момент операции старше 60 лет, оперативное лечение заболеваний щитовидной железы давностью 5 лет. Наличие анатомической возможности проведения ультразвуковой денситометрии (отсутствие выраженных отёков верхних и нижних конечностей, так же отсутствие выраженной гипертрофии жировой клетчатки в зоне исследования на лучевой или большеберцовой костях). Уровень ТТГ – в пределах референсных значений. В исследование были включены как женщины 92,5%, так и мужчины 7,5%. Возраст составил, в среднем, в подгруппе $69,67 \pm 5,57$ лет (от 65 до 84 лет).

Критерий исключения – признаки остеопороза в анамнезе (предшествующие переломы при минимальной травме, данные обследований), аллергия на глюконат кальция, сопутствующие заболевания, которые явно влияют на показатели костного метаболизма (сахарный диабет, гормональнозависимая бронхиальная астма и т.п.).

В исследование костного метаболизма была включена группа контроля. Группа контроля n2-10 человек, составили респонденты не имеющие заболеваний щитовидной железы, не имеющие очевидных, отличных от возраста, факторов остеопороза. Средний возраст составил $41,1 \pm 22$ лет (от 19 до 68). В этой группе так же проводился весь спектр обследования.

Результаты и их обсуждение

Для выяснения роли оперативного вмешательства как неблагоприятного фактора в развитии ОП, необходимо было оценить влияние на уровень кальцитонина. Оценивалась корреляция между объемом оставленной ткани и уровнем стимулированного кальцитонина. Необходимо сделать ремарку, почему определялся уровень стимулированного кальцитонина. Имеющиеся, в нашем распоряжении, методики определения кальцитонина крови, в коммерческих лабораториях, не обладают достаточной чувствительностью метода для проводимого исследования. Используя методику стимуляции глю-

конатом кальция из расчёта 20 мг на 1 кг веса, кальцитонин определялся спустя 15 минут [7, 8]. Такая методика позволила отделить истинные отрицательные результаты от ложно отрицательных. Корреляция оценивалась методом Пирсона, с вычислением коэффициента корреляции, направлением связи и её силы и методом Спирмена.

В результате мы получили прямую умеренную корреляционную связь между объемом оставленной ткани ЩЖ и уровнем кальцитонина, коэффициент Пирсона составил 0,63 а Спирмена 0,64. Поскольку вычисления сделаны на конечной выборке, коэффициент корреляции может отклоняться от своего значения, производилась проверка значимости коэффициента корреляции по формуле

Коэффициент Стьюдента равен 4,96, он свидетельствует, для данной выборки, что гипотеза зависимости уровня кальцитонина от объема щитовидной железы верна с вероятностью больше 95%.

Средний уровень кальцитонина был выше в группе пациентов, которым выполнена была резекция щитовидной железы (РЩЖ) – 11,72 пг/мл. В группе тиреоидэктомии (ТЭ) уровень кальцитонина, закономерно, не определялся. Промежуточное положение занимали пациенты, которым выполнялась субтотальная резекция щитовидной железы (СРЩЖ) или предельно субтотальная (ПСРЩЖ). В

этой группе кальцитонин, не смотря на стимуляцию, определялся лишь в 2-х случаях, после СРЦЖ, средний уровень его составил 2,15 пг/мл. Отрицательные результаты, не смотря на наличие тиреоидной ткани, средний объем в группе расширенных резекций $2,2 \text{ см}^3$, можно обосновать тем, что С-клетки ЩЖ, располагаются преимущественно в верхних полюсах [6]. При расширенных операциях, ткань чаще оставляется в области трахеопищеводной борозды (по О.В. Николаеву), где число С-клеток не велико. Различия между группами РЦЖ, СРЦЖ и ТЭ достоверное ($p < 0,05$). В контрольной группе n_2 средний уровень кальцитонина 4,29 пг/мл. Тиреоидный остаток определялся на уровне РЦЖ – 11,72 мл, СРЦЖ – 3,31 мл, ТЭ – 0 мл, n_2 – 10,5 мл. Таким образом, можно с уверенностью говорить, чем меньше тиреоидной ткани, тем меньше кальцитонина. Зависимость этих показателей приближается к линейной. Соответственно, ТЭ в сравнении с РЦЖ и СРЦЖ оказывает максимальное влияние на кальцитонинзависимые процессы.

Другим аспектом нашей работы, было определение парагормона (ПТГ), как одного из регуляторов МПК, вторичное возрастное повышение которого в силу разных причин, описанных выше, может привести к снижению МПК и развитию ОП. В исследуемой группе n_1 средний уровень парагормо-

на составил 38,9 пг/мл, при норме до 74 пг/мл. Средний уровень в n_2 21,8 пг/мл, что меньше в сравнении с n_1 38,9 пг/мл. Необходимо сделать поправку на то, что парагормон определялся совместно с кальцитонином, то есть после введения глюконата кальция. Соответственно истинный уровень, не подавленного, парагормона у пациентов выше, чем в нашем исследовании. Здесь можно говорить, лишь об относительных величинах, что в исследуемой группе парагормон в 1,78 раз выше, чем в контрольной n_2 ($p < 0,05$). В группе РЦЖ средний уровень ПТГ составил 31,4 пг/мл, в группе СРЦЖ – 42,6 пг/мл, ТЭ – 23,8 пг/мл и в группе n_2 – 23 пг/мл. Из данных видно, что после тиреоидэктомии отсутствует кальцитонин, при этом функция околощитовидных желёз остается нормальной (уровень ПТГ после ТЭ и в группе контроля не различаются $p < 0,05$). Это, по заявлению некоторых авторов [10-13], является неблагоприятным фактором для развития ОП.

В качестве биохимического подтверждения гипотезы о гипокальцитониновом механизме воздействия на МПК, был выбран уровень остеокальцина. Остеокальцин исследовался в двух подгруппах РЦЖ и ТЭ. Уровень составил 8,8 нг/мл и 13,4 нг/мл соответственно. Разница была достоверной между этими показателями ($p < 0,05$). Остеокальцин – это маркер костеобразования, он повышается ко-

гда вслед за остеорезорбцией происходит компенсаторное повышение неоостеогенеза. Из приведённых данных ясно, что процессы резорбции и неоостеогенеза выше после ТЭ.

В качестве инструментального подтверждения гипотезы, был выбран метод ультразвуковой денситометрии. Результаты оценивались исходя из T-критерия остеопороза [9]. В исследуемой группе n_1 средний T-индекс составил -1,94.

В подгруппе РЦЖ T-индекс – 2,07, что соответствует остеопении, однако 70% пациентов имели нормальную МПК – T-индекс чаще был в пределах -0,9 (мода ряда). В группе СРЦЖ показатели T-индекса так же имели неоднородность своего распределения. Среднее значение – 2,89, но наиболее часто встречающаяся величина T-индекса -3,9, большинство значений в этой группе располагалось ниже – 2,5 (критерий ОП), лишь небольшая часть находилась в пределах от -2,5 до -1,0, что соответствует остеопении. Это свидетельствует, в пользу того, что СРЦЖ в большей мере снижает МПК, чем РЦЖ. В группе контроля n_2 T-индекс – 1,1

В группе ТЭ распределение значений T-индекса более равномерное: средний показатель -3,3, а мода равна -3,0. 90% значений T-индекса располагаются в зоне градации – остеопороз. Достоверных различий по Z-индексу между РЦЖ и СРЦЖ не получено

($p > 0,05$), однако в группе ТЭ Z-индекс минимальный, и достоверно отличается от остальных групп сравнения ($p < 0,05$). Это свидетельствует, что ТЭ оказывает максимальное негативное влияние на МПК, приводя к её снижению, больше чем РЦЖ и СРЦЖ. Гормональный статус имел несущественные различия ($p < 0,05$), все пациенты имели ТТГ в пределах нормы. Различия были в заместительных дозах. Наибольшая была в группе ТЭ – 105,0 мкг/сутки, а 61% группы РЦЖ вообще не имели гипотиреоза и не нуждались в заместительной терапии ($p < 0,05$) – следовательно и не имели дополнительного фактора риска развития остеопороза, средняя доза составила лишь 19,5 мкг/сутки, СРЦЖ – 63,5 мкг/сут.

Выводы

1) Оперативное лечение заболеваний щитовидной железы в пожилом возрасте влияет на риск развития остеопороза.

2) Хирургическое вмешательство приводит к изменению уровня кальцитонина: чем меньше оставлено ткани щитовидной железы, тем меньше вырабатывается тиреокальцитонина.

3) После тиреоидэктомии, в пожилом возрасте, наблюдается сочетание множества неблагоприятных факторов развития ОП.

4) После резекции щитовидной железы наблюдаются минимальные изменения в костном метаболизме.

Литература

1. NIH Consensus Development Conference on Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Therapy // JAMA. – 2000. – № 287. – P. 785-795.
2. Brown J.P. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada/ J.P. Brown, R.G Josse // CMAJ. – 2002. – 167 (10 suppl). – P. S1-S34.
3. Griffin J.E. Text Book of Endocrine Physiology Fifth Edition / J.E. Griffin, M.D. Sergio R., Ojeda D.V.M. – Oxford: University press, 2004. – 444 p.
4. Кубарко А.И. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / под ред. А.И. Кубарко, S. Yamashita. – Минск, Нагасаки, 1998. – 368 с.
5. Лесняк О.М. Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 272 с. – (Серия «Клинические рекомендации»).
6. Черенько С.М. Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения: монография / С.М. Черенько. – Киев: ТОВ «ВПК» «Экспресс-Полиграф», 2011. – 148 с.
7. Эндокринная хирургия / под ред. И.И. Дедова, Н.С. Кузнецова, Г.А. Мельниченко. – М.: Литтера, 2011. – 352 с.
8. Рак щитовидной железы: клин. лекции / С.И. Рыбаков. – Полтава: ООО «АСМИ», 2012. – 572 с.
9. On behalf of the Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop / J.P. Bilezikian [et al.] // The Journal of Clin. Endocrinology & Metabolism. – 2009. – Vol. 94, № 2. – P. 335-339.
10. Bone mass in totally thyroidectomized patients. Role of calcitonin deficiency and exogenous thyroid treatment / D.C. Gonzalez [et al.] // Acta. Endocrinol. (Copenh). – 1991. – Vol. 124, №5. – P. 521-525.
11. Schneider P. Effect of calcitonin deficiency on bone density and bone turnover in totally thyroidectomized patients / P. Schneider // J. Endocrinol. Invest. – 1991. – Vol. 14, №11. – P. 935-942.
12. Cappelli C Bone density and mineral metabolism in calcitonin-deficiency patients / C. Cappelli // Minerva Endocrinol. – 2004. – Vol. 29, №1. – P. 1-10.
13. Mirzaei S. Possible effect of calcitonin deficiency on bone mass after subtotal thyroidectomy / S. Mirzaei // Acta. Med. Austriaca. – 1999. – Vol. 26, №1. – P. 29-31.

Сведения об авторах

Данилов Николай Васильевич – ассист. кафедры хирургических болезней с курсом урологии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

Кузнецова О.С. – студентка 3 курса медико-профилактического факультета ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.